Aus der Königlich-Medizinischen Universitätsklinik zu Halle a. d. S. Direktor Geh. Medizinalrat Prof. Dr. A. Schmidt.

Ein Beitrag zur Pankreasfunktionsprüfung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

einer

hohen Medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

MARGARETE AHRENHOLZ

aus Rittergut Wegwitz bei Merseburg.

HALLE a. d. S.
Druck von Curt Nietschmann
1917.

Referent: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Ad. Schmidt.

Dekan: Prof. Schick.

Lebenslauf.

Am 4. Mai 1884 wurde ich, Margarete Ahrenholz, auf Rittergut Wegwitz geboren. Ich bin preußische Staatsangehörige und wohne jetzt in Halle-Saale. Ich empfing meinen ersten Unterricht im Hause meiner Eltern in Wegwitz von einer Erzieherin und dem Lehrer des benachbarten Ortes Wallendorf. Seit September 1892 besuchte ich die städtische höhere Mädchenschule in Halle, die ich Ostern 1900 nach Absolvierung der 1. Klasse verließ. Seit Ostern 1910 bereitete ich mich auf der Staatlich genehmigten Unterrichtanstalt von Dr. Krause Halle auf das Abiturium vor. Die Reifeprüfnng bestand ich im Herbst 1910 am Realgymnasium in Naumburg-Saale. Dann studierte ich fünf Semester Medizin in Halle, und machte im Februar 1913 mein Physikum in Halle. Die nächsten zwei Semester studierte ich in München, die folgenden vier Semester in Halle. Hier bestand ich im Juni 1916 die Staatsprüfung. Die Approbation wurde erteilt am 29. Juni 1917. Das zur Doktorprüfung erforderliche Colloquium fand statt am 22. Mai 1917.

Meinen Eltern gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546024_0056

Die Methoden die dazu dienen, die Pankreaserkrankungen leichter und sicherer diagnostizieren zu können, sind im letzten Jahrzehnt bedeutend vermehrt worden. Das ist erklärlich, denn bei vielen Erkrankungen dieses Organes sind die klinisch-physikalischen Symptome so undeutlich, daß der Wunsch nach genaueren Methoden zur Funktionsprüfung dieser wichtigen Drüse die Anregung zu eifrigen Forschungen gegeben hat. Wir wollen uns nur mit der äußeren Pankreassekretion beschäftigen. Die Störungen dieser äußeren Sekretion rufen eine Anzahl von Ausfallserscheinungen hervor, die sich durch mangelhafte, bezw. fehlende Verdauung von eiweiß-, fett- und stärkehaltigen Nahrungsstoffen äußern. Eine große Anzahl von Versuchen sind bisher gemacht worden, um die Sekretion dieser wichtigen Drüse näher zu untersuchen. Es liegt nahe, die hierher gehörigen Störungen durch Untersuchung der Fäzes nachzuweisen.

Die vielleicht einfachste ist die allgemeine Verdauungsprobe, welche versucht, mikroskopisch-chemisch Nahrungsreste im Stuhlgang nachzuweisen, die bei normal funktionierendem Pankreas nicht vorhanden sind und deren Anwesenheit auf das Fehlen der betreffenden Pankreasfermente schließen lassen. Zweckmäßig gibt man dabei die Ad. Schmidt'sche Probekost (1), am besten mit noch einer Zulage von 100 g fettem Fleisch, bezw. 50 g rohem Schinken und 50 g Butter. Im Stuhlbefund würden übermäßig viel Muskelreste auf das

Fehlen von Trypsin hinweisen, vermehrtes Fett in Tropfen und Schollenform auf Mangel an Lipase, mangelhafte Stärkeverdauung auf solchen an Diastase. Bei diesen Untersuchungen müssen selbstverständlich Darmerkrankungen irgend welcher Art, die ähnliche Störungen hervorrufen können, ausgeschlossen werden. Als Ergänzung dieser allgemeinen Funktionsprobe ist die Schmidt'sche Kernprobe (2) anzusehen. Schmidt ging von der Tatsache aus, daß die Kerne der quergestreiften Muskulatur im Darm nur vom Pankreassaft angegriffen werden, nicht durch Fermente anderer Verdauungsdrüsen. Zu diesem Versuch nahm er anfangs Ochsenfleisch in $^1/_2$ cm große Würfel geschnitten; diese wurden in Alkohol gehärtet und aufbewahrt. Zum Gebrauch werden kleine Seidengazebeutel damit gefüllt, verschnürt und vom Patienten verschluckt. Im Stuhl der nächsten Tage wieder aufgefunden, wird der Säckcheninhalt nach Reinigung entweder frisch, oder geschnitten und gefärbt mikroskopisch auf Kerne untersucht. Vorhandensein der Kerne würde für grobe Funktionsstörungen der Bauchspeicheldrüse sprechen, Fehlen der Kerne für normale Tätigkeit derselben. Diese Probe hat er später noch vereinfacht und modifiziert zusammen mit Kashiwado (3). Präparierte und gefärbte Muskelkerne mit Lykopodiumpulver zu gleichen Teilen gemischt (in Gelatinekapseln von der Firma Merk-Darmstadt hergestellt) à 0,25 g in Oblaten geschluckt, sind in dem durch Karmin abgegrenzten Stuhl leicht nachweisbar. Ergibt die mikroskopische Untersuchung hier Kerne, so liegt eine wesentliche Funktionshemmung vor, fällt die Untersuchung negativ aus, so ist keine solche vorhanden. Eine Abänderung der Kernprobe führte Einhorn (4) ein. Sie besteht darin, daß das kernreiche Thymusgewebe, welches ebenfalls

nur durch Pankreassaft angegriffen wird, im Stuhl durch unverdaute Kerne bei Fehlen von Trypsin mikroskopisch zu erkennen ist. Fronzig (5), der sich ebenfalls mit der Frage beschäftigte, empfiehlt als Modifikation der Schmidt'schen Kernprobe defibriniertes, gewaschenes und getrocknetes Gänseblut mit Baryumsulfat gemischt, zu fleischfreier Nahrung zu geben. Diese Masse ist im Stuhl leicht zu erkennen und weist mikroskopisch bei normaler Pankreasfunktion keine Blutkörperchenkerne auf. Eine Vereinfachung der allgemeinen Fäzesuntersuchung glaubt Einhorn (6) durch seine sog. Perlenprobe zu erzielen. Glasperlen werden mit Nährstoffen belastet, den sog. Probesubstanzen: 1. Katgut, 2. Fischgräte, 3. Fleisch, 4. Kartoffel, 5. Hammelfett, 6. Thymusgewebe. Die Glasperlen werden wiederum an einer Schnur befestigt, deren Enden gegebenenfalls zum Kranz vereinigt werden; solche Perlenschnur verschluckt und im Stuhl wieder aufgefunden, läßt an den vorhandenen Resten Verdauungsstörungen erkennen. Sie ist aber nach der Kritik Schmidts nicht als zuverlässig zu betrachten.

Unter den speziellen Pankreasfunktionsproben ist die Sahli'sche Glutoidprobe (7) an erster Stelle zu nennen. Sahli läßt mit Formalin gehärtete Gelatine-Glutoidkapseln mit leicht nachweisbarer Substanz (Methylenblau oder Jodoform) gefüllt schlucken. Die gehärtete Glutoidsubstanz wird vom Magensaft nicht angegriffen, wohl aber von Trypsin. Der Nachweis von Methylenblau bezw. von Jod im Urin zeigt an, daß die Masse gelöst ist. Ein Mangel dieser Methode liegt darin, daß die Kapseln mitunter so schnell den Darmkanal passieren, daß sie in der kurzen Zeit überhaupt nicht gelöst werden können. Auch sind sie zuweilen so stark gehärtet, daß sie sowohl dem Magensaft, wie

auch dem Pankreassekret widerstehen. Endlich sind auch Bakterien nachgewiesen worden, denen bei Fehlen von Pankreasferment die Auflösung der Kapseln zuzuschreiben ist, so daß durch das Ausbleiben einer Reaktion nicht immer mit Sicherheit auf Funktionsstörungen des Pankreas zu schließen ist. Müller und Schlecht (8) machen eine ähnliche Probe im Reagenzglas, die auf den gleichen Voraussetzungen beruht. Gehärtete Gelatinekapseln mit Holzkohle gefüllt, werden im Reagenzglas mit Fäzesextrakt $^1/_2$ Stunde im Brutschrank aufgestellt; dann soll nach stattgehabter Wirkung des Trypsins Schwarzfärbung eintreten.

Eine weitere spezifische Pankreasprobe ist die Winternitz'sche (9). Der Probe zugrunde liegt die Spaltung des Monojodbehensäureäthylesters. Nach Aufnahme dieses Esters per os wird durch das Pankreassekret bei gut funktionierender Drüse die Spaltung in Fettsäuren stattfinden, Jod wird frei, und ist im Harn und Speichel nachweisbar. Das Fehlen der Jodreaktion würde für Pankreasinsuffizienz sprechen. Nach einigen Autoren, Schlecht und Wittmund (10), ist die Methode ungenau, nach Syring (11) gut und brauchbar. Jedenfalls ist sie nur verwertbar, wenn nicht gleichzeitig der Abfluß der Galle behindert ist.

Eine große Anzahl von Autoren haben sich damit beschäftigt, die Fermente der Bauchspeicheldrüse selbst nachzuweisen, d. h. nicht nur ihr Fehlen bezw. ihr Vorhandensein an der Gestalt der Nahrungsreste in den Fäzes zu beweisen, sondern ihre verdauende Kraft außerhalb des Organismus im Fäzesextrakt zu prüfen und dadurch ihre Anwesenheit festzustellen. Es handelt sich bei diesen Versuchen fast ausschließlich um die drei wichtigsten Verdauungsfermente des Pankreas, Trypsin,

Diastase und Lipase, denen klinisch die größte Bedeutung zukommt.

Trypsin wird nicht als solches, sondern als unwirksame Vorstufe desselben, als Trypsinogen, von den Drüsenzellen abgesondert und durch die Enterokinase, dem Produkt der Darmschleimhaut, unter dem fördernden Einfluß der Galle im Organismus aktiviert, und kann erst im Duodenum seine verdauende Wirkung entfalten. Durch Trypsin werden die von Pepsin im Magen zu Peptonen abgebauten Eiweißstoffe zum großen Teil weiter in Aminosäuren gespalten. Das diastatische Ferment dagegen ist im Pankreassaft bereits in aktiver Form vorhanden, es entfaltet im Darm eine ähnliche Wirkung wie das entsprechende Ferment des Mundspeichels im Munde, auch hier wird Stärke in Dextrin übergeführt. Das letzte der drei wichtigsten Pankreasfermente ist die in der Bauchspeicheldrüse auch als Vorstufe vorhandene Lipase, sie wird durch die Gallensäuren im Duodenum in die wirksame Form überführt, und entfaltet hier mit der Galle zusammen ihren verdauenden Einfluß auf die Fette, die in Glyzerin und Fettsäuren gespalten und dann wieder mit Hilfe des Pankreassaftes verseift werden. Außer diesen drei wichtigsten Fermenten kommen noch andere Fermente vor, die in ihrer Wirkung noch nicht so bekannt sind, ja deren Vorhandensein zum Teil vorläufig noch strittig ist. Es sind hier zu nennen das Erepsin, das nach Gläßner und Stauber (12) und Wohlgemut (13) in geringen Mengen vorhanden ist und die Wirkung des Trypsins unterstützt. Aus dem Abbau der Dextrine in Maltose und Dextrose, der, wenn auch nur ganz gering, stattfindet, wird auf Anwesenheit von Maltase im Pankreassaft geschlossen, weiter aus dem Abbau von Milchzucker und Galaktose auf Vorhandensein von

Laktase. An letzter Stelle sind noch zu nennen ein der Nuklease ähnliches Ferment, das die Gewebskerne löst, zum Unterschied von dieser aber das Kerneiweiß nicht spaltet. Ein dem Labferment des Magens ähnliches Ferment wird auch im Pankreassaft angenommen, ist jedoch in seiner Wirkung bisher nicht sicher vom Trypsin zu trennen. Von diesen Pankreasfermenten sind wie gesagt die drei erst genannten, Trypsin, Diastase und Lipase, die interessantesten und wichtigsten. Zahlreiche Autoren haben sich mit dem Nachweis dieser Fermente beschäftigt; zum Teil versuchte man sie in dem Fäzes aufzufinden, andererseits hat man ihre Wirkung durch den aus dem Darm direkt gewonnenen Pankreas- bezw. Duodenalsaft festzustellen gesucht. Die bisher bekannten Methoden sind folgende:

Fermentnachweis in dem Fäzes.

I. Trypsinnachweis.

a) qualitativ.

Von Müller und Schlecht (14) rührt eine Methode zum qualitativen Nachweis von Trypsin her. Bringt man kleine Mengen eines mit Glyzerin verriebenen Stuhles auf eine Serumplatte und stellt sie dann in den Brutschrank bei 50—60 Grad, so zeigt sich deutlich Dellenbildung infolge Peptonisierung des Serums. Bakterienwirkung findet schon bei 37 Grad statt, Trypsinfermentwirkung erst bei 55—60 Grad. Bei Fettstühlen allerdings versagt die an sich ziemlich einfache Methode.

b) quantitativ.

Gleichfalls zum Trypsinnachweis dient die von Volhard angegebene und von Groß (15) verbesserte Kaseïnprobe. Die Autoren verfahren folgendermaßen: Probediätstühle werden verrieben, bezw. verdünnt, und alkalisch gemacht. Diese Masse wird in steigenden Mengen in Reagenzgläsern mit je 5 ccm Kaseïnlösung zusammengebracht und geschüttelt und eine halbe Stunde bei 55 Grad im Brutschrank aufbewahrt. Durch Zusatz von Essigsäure kann beim Auftreten einer Trübung nachgewiesen werden, ob noch unverdautes Kaseïn vorhanden ist. Nach besonderen Formeln wird durch die verdauende Kraft auf die Menge des anwesenden Fermentes geschlossen. Zu beachten ist, daß Colibazillen eine nicht unbedeutende Menge tryptisches Ferment abspalten können. Frank und Schittenhelm (16) wenden sich gegen die diagnostische Verwertbarkeit dieser Trypsinbestimmung für die Pankreasfunktion, da ihrer Ansicht nach bei völligem Fehlen von Trypsin dieses durch Erepsin vorgetäuscht werden kann. Verbesserungen dieser Methode sind gemacht worden durch Lifschütz (17), welcher Mette'sche Eiweißröhrchen, die von Erepsin nicht angegriffen werden, empfiehlt; weiter von Orlowski (18) und Mattko (19), die beide bestimmte Anweisungen für die Diät verlangen und besonderen Wert auf eine verlängerte Verdauungszeit im Brutschrank legen. Eine weitere quantitative Trypsinprobe arbeitete Wynhausen aus; diese wird weiter unten genauer beschrieben werden.

II. Diastasenachweis.

Andere Autoren haben sich mit dem Diastasenachweis beschäftigt. So wies Wohlgemut (20) quantitativ Diastase im Stuhl bei normaler Pankreasfunktion nach

durch Einwirkung von Fäzesextrakt auf Kahlbaum'sche Stärke und $^1/_{10}$ Jodlösung.

Eine feine, aber etwas umständliche Art zum quantitativen Nachweis ist diejenige nach Wynhausen (21). Er lehnt sich bei seinen Diastasebestimmungen an Wohlgemut an. Fäzesfiltrate werden verdünnt und in abnehmenden Quantitäten mit löslicher Stärke und Jod zusammen im Brutschrank aufbewahrt, Blaufärbung zeigt Stärke an, Rotfärbung Erythrodextrin, kein Farbumschlag entsteht, wenn Achrodextrin, Maltose und weitere Spaltprodukte der Stärke vorhanden sind. Nach den Veränderungen der Stärke wird die Menge des diastatischen Ferments geschätzt. Ähnlich verfuhr er bei der qualitativen Trypsinbestimmung (siehe oben). Kaseïn, Natrium carbonicum und Chloroform brachte er dazu in bestimmten Mengen mit Fäzes im Brutschrank zusammen. Ist das Kaseïn nicht völlig verdaut, so tritt eine Trübung auf; aus dem Grade der Trübung wird auf die Menge des Trypsinfermentes geschlossen.

Um Trypsin und Diastase gleichzeitig zu bestimmen, werden mehrere Reagenzgläser mit Fäzesfiltrat verschieden starker Konzentration gefüllt und jedem Glase eine bestimmte Stärkelösung und Kaseïnlösung zugefügt. Die Beurteilung erfolgt dann wie oben angegeben.

III. Lipasebestimmung.

Ähnlich seiner Kaseïn-Trypsinbestimmung versuchte Volhard (22) Lipase nachzuweisen mit Eigelbemulsion oder 1 %iger wässeriger Monobutyrinlösung. Eine andere Lipasebestimmung stammt von Ury (23). Da nach demselben Verfasser jedoch Steapsin in den Fäzes Erwachsener normalerweise fehlt, so sind diese Proben nur eingeschränkt verwertbar.

Fermentnachweis im Duodenalinhalt.

Während die bisherigen Autoren versuchten, aus den Fäzes den Beweis für normale Pankreasfunktion zu liefern, bemühten sich andere, den Pankreas- bezw. Duodenalsaft direkt zum Nachweis der Fermente zu gewinnen. Eine Reihe von mehr oder weniger ähnlichen Versuchen sind dazu angestellt worden.

a) Duodenalsaftgewinnung ohne Sonde.

Boldyreff (24) bediente sich zur Gewinnung des Duodenalinhaltes eines Ölfrühstücks. Er ließ 100 bis 200 ccm reines Olivenöl oder $^1/_4$—$^1/_2$ l reine Sahne schlucken, und erreichte dadurch, daß sich reflektorisch der Pylorus öffnete und ein Rückfluß des ebenfalls reflektorisch abgesonderten Duodenal- bezw. Pankreassaftes stattfand. Von den bei halbstündiger Seitenlage im Magen entstehenden zwei Schichten, die oberste Öl, die unterste Duodenalinhalt, wird nach Ausheberung die unterste zur Untersuchung auf Verdauungsfermente verwendet. Etwas anders arbeitet Ehrmann (25). Er gab als Probefrühstück nüchtern ein Trinkglas von flüssiger Reisstärke mit Palmin. Der ausgeheberte fetthaltige Mageninhalt wird mit bestimmten Lösungen von essigsaurem Kupfer und Petroläther im Reagenzglas angesetzt. Bei Vorhandensein des fettspaltenden Fermentes bildet sich fettsaures Kupfer, je nach Menge mehr oder weniger smaragdgrün gefärbt; beim Fehlen der Fermente bleibt die Mischung wasserhell.

Die Fehler, die diesen Methoden anhaften, entstehen einerseits durch Erepsin, das auch schon im oberen Teil des Dünndarmes in so beträchtlicher Menge abgesondert wird, daß es bei fehlendem Trypsin dieses

vorzutäuschen vermag. Andererseits kann Trypsin durch den Mageninhalt angegriffen und in seiner Wirkung beeinträchtigt werden. Diastasenachweis ist nach diesen Methoden ganz unsicher, da eine Vermischung des gewonnenen Mageninhaltes mit dem Mundspeichel nicht zu vermeiden ist. Um diese Fehler zu umgehen, versuchte man den Duodenalinhalt auf andere Weise zu erhalten.

b) Duodenalsaftgewinnung mit Sonde.

Boas (26) versuchte zuerst mit Hilfe einer durch den Magen eingeführten Sonde aus dem Duodenum Inhalt zur Untersuchung zu gewinnen. Diese Methode ist später vielfach nachbearbeitet und verbessert worden, vor allem von Hemmeter (27), Einhorn (28), Groß (29), Lippmann und Holzknecht (30). Es wird in allen Fällen eine Duodenalsonde verwendet: ein genügend langer, dünner Gummischlauch, der durch den Pylorus langsam in das Duodenum eingeführt wird. Am Ende desselben ist ein etwas schwererer Gegenstand befestigt, ein Eimerchen nach Einhorn, eine perforierte Olive oder ähnliches, mittelst dessen der Duodenalinhalt, sei es durch Herausziehen des Schlauches, sei es durch Aspiration mit einer Spritze gewonnen wird. Tschlenhoff (31) verstärkte die Darmsaftgewinnung durch Massage. Der durch Duodenalsonde resp. durch Ausheberung gewonnene Pankreassaft muss dann nach beliebiger Methode auf seine verdauende Kraft hin untersucht werden. Eine besondere, die zugleich quantitativ ist, gab Einhorn (32) dazu an. Er verwendete Mette'sche Röhrchen, das sind Glaskapillaren mit Agar gefüllt, denen zur Prüfung auf Diastase Stärke + Jodtinktur, zur Prüfung auf Lipase

Olivenöl + Phenolphthaleïn, und auf Trypsin Hämoglobin beigemischt wurde. Die Röhrchen wurden zusammengebunden und in die Duodenal- resp. Pankreasflüssigkeit gestellt. Nach Verweilen von einigen Stunden im Brutschrank war eine deutliche Reaktion bei Vorhandensein von Fermenten zu sehen. Zu der Einhorn'schen Probe bedarf es jedoch einer nicht ganz unbedeutenden Menge von Pankreassaft, es sind immerhin mehrere Kubikzentimeter der Flüssigkeit nötig, um die Mette'schen Röhrchen darin untersuchen zu können. Der durch Duodenalsonde gewonnene Pankreassaft beträgt aber in vielen Fällen kaum 2 ccm. Bei unseren Versuchen reagierten Stärke und Olivenöl zwar gut, Hämoglobin wurde jedoch im Brutschrank schon vom Mageninhalt angegriffen.

Die große Anzahl der bisher vorgenommenen Fermentproben des Pankreas läßt das dringende Bedürfnis nach einer wirklich guten, praktisch verwertbaren und zugleich sicheren Methode erkennen. Alle bisherigen Untersuchungsarten sind bestrebt, den Fermentgehalt entweder in den Fäzes zu prüfen, oder entsprechende Versuche mit Duodenalinhalt außerhalb des Organismus anzustellen; sie alle haben den Nachteil, so scharfsinnig sie auch erdacht sind, daß sie nicht unter rein physiologischen Bedingungen arbeiten. Vor allem ist bei den Fäzesuntersuchungen zu beanstanden, daß durch die stets dabei verabfolgten Abführmittel durchaus unnormale Zustände geschaffen werden.

Ebenso kann sowohl bei den Fäzesproben als bei den Duodenalinhaltproben die Wirkung der gesuchten Fermente durch andere gleich oder ähnlich wirkende Fermente, die ihnen beigemischt sind, hervorgerufen werden.

Herr Geheimrat Schmidt gab mir die Anregung zu den unten beschriebenen Versuchen; seinen Ratschlägen und seiner Hilfe verdanke ich es, daß ich zu dem unten dargestellten Ergebnis gekommen bin. Es war unser Bestreben, eine Methode auszuarbeiten, die erstens unter Verhältnissen brauchbar ist, welche den natürlichen möglichst nahe kommen, und die zweitens einfach und handlich genug ist, um auch in der ärztlichen Praxis ohne allzu großen Aufwand an klinischem Apparat schnell und leicht ausgeführt zu werden. Wir verzichteten zunächst auf direkte Gewinnung des Duodenalinhaltes mittelst Sonde, da erstens die Arbeit im Brutschranke die physiologischen Bedingungen doch nur teilweise erfüllt, zweitens aber, weil der Reiz des Sondenendes im leeren Darm doch zweifellos ein anderer ist als der von Nahrungsmitteln. Wir bedienten uns nach dem Einhorn'schen Prinzip der Agarzylinder, die wir jedoch ins Duodenum selbst einführten. Dazu werden Mette'sche Glaskapillaren mit Agarlösungen, ferner mit Stärke zur Diastasebestimmung, zur Lipasebestimmung mit Sahne, und mit Glycyltryptophan für Trypsin gefüllt. 2 %ige Agarlösung wird zu dem Zwecke gemischt

1. im Verhältnis 1 : 1 mit 1 %iger Stärke,
2. „ „ 4 : 1 „ Sahne,
3. „ „ 4 : 1 „ Glycyltryptophan,
4. „ „ 4 : 1 „ Congolösung.

Der angewärmte, noch flüssige Agar wurde in 10 bis 15 bis 20 cm lange Glaskapillaren mit Lumenweite von 1,0 – 1,5 mm aufgesaugt und die Kapillaren an den Enden mit Siegellack zur Aufbewahrung dicht verschlossen. Zum Gebrauch werden sie mit einer kleinen Feile angeritzt und zwar so, daß ein 1 cm langes Glas-

stäbchen glattrandig abgebrochen werden kann. Vier Stäbchen, eins von jeder Sorte, werden in ein kleines Säckchen von Seidengaze oder Mull gelegt, das mit einem dicken Seidenfaden zusammengezogen werden kann. Der Seidenfaden wird fest verknotet und in 80 cm Entfernung von dem Säckchen eine Marke, vielleicht ein Knoten, angebracht. Dieses Säckchen, welches höchstens die Größe einer Haselnuß hat, wird von dem Patienten verschluckt; es gelingt dies am besten, wenn das Säckchen wie ein Pulver in eine befeuchtete Oblate eingeschlagen wird. Den Seidenfaden legt man etwa bis zur Hälfte darauf und läßt dann das Ganze hinunterschlucken, was immer fast ohne Schwierigkeiten für den Patienten vor sich geht. Zusammen mit dem Säckchen gibt man zur Anregung der Sekretion ein Ewald'sches Probefrühstück: eine Tasse Tee und eine halbe Semmel. Das Säckchen gleitet mit dem Bissen glatt in den Magen hinab und von da mit dem Speisebrei ins Duodenum. Der Faden soll nachfolgen, bis sich die Marke an der Zahnreihe befindet; der Rest des Fadens wird so am Ohr oder an der Kleidung befestigt, daß er nicht nachgleiten kann. Nach $2-2^1/_2$ Stunden wird ein zweites Frühstück gegeben, bestehend aus einer Tasse Fleischbrühe und einer Buttersemmel mit kaltem Fleisch oder Wurst. In diesen beiden Mahlzeiten sind die hauptsächlich für Pankreasverdauung in Betracht kommenden Nahrungsstoffe Eiweiß, Stärke und Fett enthalten. Nach weiteren $2^1/_2$ Stunden kann das Säckchen an dem Seidenfaden herausgezogen werden. Wir haben die Erfahrung gemacht, daß die Zeit von $4^1/_2-5$ Stunden im ganzen für den Versuch genügt. Das Säckchen befindet sich nach dieser Zeit gerade lange genug im Duodenum, um eine deutliche Veränderung des Inhaltes wahrnehmen zu

können. Weniger Zeit ist nachgewissermaßen zu kurz, längere Zeit dagegen nicht nötig. Von dem Verbleiben des Säckchens im Magen bezw. im Darm hat der Patient gar keine Beschwerden, es wird von den meisten Patienten fast gar nicht bemerkt. Ebenso wenig macht das Herausziehen größere Schwierigkeiten. Es soll langsam und vorsichtig geschehen. Man spürt beim Herausziehen ein kurzes Stocken, wenn das Säckchen durch den Pylorus zurückgleitet. Dies kleine Hindernis wird durch etwas kräftigeres Ziehen an dem Faden ohne weiteres überwunden. Die Hindernisse, die weiter oben durch Cardia, Bifurkationsstelle der Trachea und Kehlkopf entstehen, werden ebenso überwunden, gegebenenfalls kann man bei den beiden letzteren Schluckbewegungen machen lassen und dabei langsam weiterziehen.

Während der Stunden, wo das Säckchen im Verdauungskanal gelegen hat, sind die Verdauungssäfte vom Rande der Stäbchen her eingedrungen, die Fermente haben ihre Arbeit entfalten können, deren Wirkung nun zu beurteilen ist. Eine deutliche Gelbfärbung des Säckchens zeigt schon, ob es längere Zeit im Duodenum gelegen hat oder nicht. Bei der Untersuchung der kleinen Glaszylinder können wir an einem weiteren mit Congorot gefärbten Stäbchen erkennen, ob das Säckchen wirklich im Duodenum war. Das rote Congostäbchen ist im Magen durch die hier vorhandene Säure blau gefärbt worden, beim Eintritt ins Duodenum nimmt es durch den alkalischen Darminhalt bei genügend langem Verweilen von den Enden her wieder eine rote Farbe an. Die Rotfärbung im Duodenum geht bedeutend langsamer vor sich als die Blaufärbung durch die Magensäure, sodaß bei gut funktionierendem Magen und Darm an dem Stäbchen deutlich drei Stufen zu erkennen sind:

in der Mitte ist es rot gefärbt, dann folgt an beiden Seiten eine blaue Zone, dann wieder an jedem äußersten Rande ein deutlicher roter Ring. Bei achylischem Mageninhalt fehlt der blaue Ring. Wenn das Säckchen, was ausnahmsweise vorkommt, nicht ins Duodenum gelangt, sondern im Magen liegen bleibt (bei starker Ptosis ventriculi oder Pylorusstenose), so fehlt wiederum an den Enden die Rotfärbung. Die übrigen drei Zylinder sind leicht von einander zu unterscheiden; der Sahnezylinder sieht milchweiß aus, der mit Stärke vermengte ist leicht milchig getrübt, der mit Glycyltryptophan hell, mit etwas gelblichem Schein. Aus dem mit Glycyltryptophan gefüllten Zylinder stößt man mit einer feinen Nadel oder mit einem feinen Draht den kleinen Agarzylinder aus, ohne ihn zu verletzen und bringt ihn, nachdem er einige Minuten in 3 %iger Essigsäure gelegen hat, in eine 10 %ige Chlorkalklösung; es zeigt sich nach einigen Minuten eine rötlich-violette Färbung der Tryptophanreaktion, jedoch häufiger noch eine weißliche von Dichlortryptophan. Je nach Menge des vorhandenen Ferments ist der gefärbte Streifen des gefärbten Stäbchens breiter oder schmäler. Durch das im Duodenum vorhandene Trypsinferment wird das Dipeptid Glycyltryptophan in die beiden Aminosäuren Glykokoll und Tryptophan gespalten. Das Dipeptid gibt mit Essigsäure und Chlorkalkwasser keine Reaktion, nur das Tryptophan zeigt die violette Farbreaktion, oder das entstehende Dichlortryptophan die weiße Färbung. Wir haben den Versuch auch mit Bromwasser gemacht und auch damit genügend gute Ergebnisse erzielt. Die Essigsäure-Chlorkalkreaktion erfolgt jedoch prompter. Ein Ausbleiben der Reaktion läßt auf ein Fehlen des Trypsinferments schließen.

Aus dem zweiten Röhrchen wird ebenfalls der Agarzylinder ausgestoßen und in 0,01 %ige Jodlösung oder 1/10 n Jodtinktur gelegt. Nach etwa $^1/_2$ Minute sehen wir bei vorhandener Diastase die Mitte des Stäbchens, in der noch unverdaute Stärke vorhanden ist, deutlich dunkelblau gefärbt, die beiden Enden, die nicht mehr Stärke, sondern deren Abbauprodukte Dextrin und Zucker enthalten, dagegen braun. Auch hier ist die Breite des braunen Ringes an den Enden von der Tätigkeit des diastatischen Fermentes abhängig. Bei Fehlen des Fermentes ist das ganze Stäbchen blau gefärbt. Die Jodlösung darf nicht zu konzentriert benutzt werden, da sonst die Farbtöne zu dunkel werden, und braun und blau sich nicht deutlich unterscheiden lassen; Jodlösung von 1 : 100 genügt. Um die durch Magensäure gegebenenfalls hervorgerufenen Störungen in der Fermentwirkung auszuschalten, haben wir dem Stärkeagar etwas Alkali in Form von Soda zugesetzt.

Der vierte Agarzylinder wird in 1 %ige Kupferazetatlösung getan. Nach etwa 10 Minuten erscheint an den Enden Blaufärbung, während die Mitte einen grünlichen Ton annimmt. Durch die durch Lipase hervorgerufene Spaltung der Neutralfette in Fettsäuren und Glycerine werden die Fettsäuren frei. Diese geben mit Kupferazetat Blaufärbung, während die Neutralfette eine grünliche Farbe annehmen. Auch hier kann man von der Breite des blauen Randes auf die quantitative Tätigkeit des vorhandenen Fermentes schließen.

Wir haben diese Versuche größtenteils kontrolliert durch Trypsin- und Diastasebestimmung in den Fäzes nach Wohlgemut und Volhardt und in den meisten Fällen übereinstimmende Ergebnisse gefunden, d. h. es wurden in den Fällen, in denen Glycyltryptophan oder

Stärkezylinder positive Reaktion zeigten, auch Trypsin bezw. diastatische Fermente im Stuhlgang nachgewiesen. Nach Möglichkeit wurde der Stuhlgang von demselben Tage oder von dem vorigen Tage, nach dem die Säckchenprobe vorgenommen wurde, untersucht.

In den folgenden Tabellen sind die letzten Ergebnisse unserer Untersuchungen zusammengestellt; die erste Tabelle zeigt einige Vorversuche. Wir haben hier den Pankreassaft auf Trypsin, noch nicht durch Glycyltryptophan geprüft; es kommen in diesen Fällen also nur die Versuche mit Fett und Stärke in Betracht.

Tabelle I.

Datum	Name	Stat.	Diagnose	Säckchenprobe			Stuhlg.
				Congo	Fett	Stärke	Diastase
4. XI. 15	Rudicke	1. Fr.	Hysterie	+	—	—	—
8. XI. 15	Blesse	1. Fr.	Tbc. Peritonei	+	+ schw.	+	+
8. XI. 15	Brechtel	1. Fr.	Leukämie	+	+	+	+
18. XI. 15	Albrecht	2. Fr.	Pleuritis exudat.	+	+	+	—
11. XI. 15	Sieb	1. Fr.	Postdyphth. Lähmung	+	—	—	+
18. XI. 15	Zausch	2. Fr.	Gleichgewichtsstörungen	+	+	+ schw.	+
19. XI. 15	Pietzner	2. Fr.	Multiple Sklerose	+	—	—	—
29. I. 16	„	2. Fr.	„	+	+ schw.	+ schw.	—

Datum	Name	Stat.	Diagnose	Säckchenprobe			Stuhlg.
				Congo	Fett	Stärke	Diastase
22. XI. 15	Schwarze	2. Fr.	Ulcus cruris	+	+	+	+
22. XI. 15	Leimbach	2. Fr.	Ischias	+	+ schw.	+	+
24. XI. 15	„	2. Fr.	„	+	—	+	+
19. I. 16	Koch	2. Fr.	Mitralin-suffienz	+	+	+	+
28. I. 16	Hellwig	2. Fr.	Rheumatismus	+	+	+	+
27. I. 16	Gäbler	2. Fr.	Polyarthrit.	+	+	+	+
26. I. 16	Langgut	2. Fr.	Malum coxae senile	+	+ schw.	+	+
17. I. 16	Leune	1. Fr.	Gutachten	+	+	+	+
20. I 16	Henze	1. Fr.	Asthma bronch.	+	—	+	—
20. I. 16	Schwarz	1. Fr.	Pneumonie	+	—	—	+
19. I. 16	Aderhold	1. Fr.	Nephritis parench.	+	+	—	+
19. I. 16	Nagel	1. Fr.	Ascites, Lues hepatis	+	+	+	—
22. I. 16	Wadler	1. Fr.	Neuralgie	+	+	+	+
18. I. 16	Bernd	1. Fr.	Polyarthrit.	+	+	—	—

Bei den Versuchen, deren Ergebnisse auf der zweiten Tabelle verzeichnet sind, wurden außer Congo, Fett und Stärkestäbchen auch solche mit Glycyltryptophan gefüllt verwandt.

Tabelle II.

Datum	Name	Stat.	Diagnose	Säckchenprobe				Stuhluntersuchung	
				Congo	Fett	Stärke	Glycyltryptoph.	Trypsin	Diastase
15. XI. 16	Ulrich	1. Fr.	Chlorose	+	+	+	+	+	+
15. XI. 16	Meisel	1. Fr.	Cholelithiasis	+	+	+	+	+	−
15. XI. 16	Blacknirek	1. Fr.	Achylia gastr.	−?	+	+	+	+	+
15. XI. 16	Kunt	1. Fr.	Achylia gastr.	±	+	+	+	+	+
17. X. 16	Schneider	1. Fr.	Chorea	+	+?	+	+	+	+
18. X. 16	Krause	1. Fr.	Gallenstein-verdacht	+	+	+	+	+	+
20. X. 16	Dankwart	1. Fr.	Ulcus ventr.	+	+	+	+	+	+
20 X. 16	Hartkopf	1. Fr.	Stenosis ösophagi	+	+	+	+	+	+
20. X. 16	Orlamünde	1. Er.	Tbc. Peritonei	+	+	+	+	−	+
20. X. 16	Friedrich	1. Fr.	Ulcus ventr.	+	+	+	+	+	+
28. X. 16	Kassler	1. Fr.	Gastrogastrostomie	+	+	+	+	+	+

Datum	Name	Stat.	Diagnose	Säckchenprobe				Stuhluntersuchung	
				Congo	Fett	Stärke	Glycyltryphtoph.	Trypsin	Diastase
20. I. 17	Spiegelberg	1. Fr.	Colitis purul.	+	+	+	+	+	+
22. I. 17	Stephan	2. Fr.	Ulcus ventr.	+	+	—	+	+	—
23. I. 17	Rennecke	2. Fr.	Tumor ovarii	+	—	+	+	+	+
20. I. 17	Wardeck	2. Fr.	Ulcus ventr.	+	+	+	+	+	+
24. I. 17	Chypins	2. Fr.	Gastritis	+	+	+	+	+	+
24. I. 17	Mayka	2. Fr.	Gastritis	—? schw.	+	+	+	+	+
26. I. 17	Berger	2. Fr.	Polyarthr.	+	+	+	+	+	+
26. I. 17	Schlegel	2. Fr.	Nephritis	+ schw.	+	+	+	+	+
30. XI. 16	Richter	3. St.	Ulcus ventr.	+	—	+	+		
15. XII. 16	Finkgräfe	3. St.	Magen molim.	+	—	+	+		
21. XI. 16	Pust	3. St.	Carc. ventr.	+	+	+	+		

Aus diesen Aufzeichnungen geht hervor, daß bei dem weitaus größten Teil unserer Versuche die Ergebnisse der Säckchenprobe mit denen der Fäzesuntersuchungen übereinstimmen. Glycyltryptophan wurde nur in einem Falle nicht verdaut, wo in den Fäzes Trypsin nachgewiesen wurde; ebenso war Glycyltryptophan

einmal verdaut, wo im Stuhl kein Trypsin vorhanden war. Also von 20 Versuchen 18 mit dem Fermentnachweis in den Fäzes übereinstimmende und 2 nicht übereinstimmende Ergebnisse. Bei den Stärke-Diastase-Versuchen hatten wir von 42 Versuchen 33 übereinstimmende und 9 nicht übereinstimmende. Außerdem haben wir noch zahlreiche Versuche mit der Säckchenprobe unternommen, die nicht durch Fermentuntersuchungen im Stuhl kontrolliert wurden und deshalb nicht aufgezeichnet worden sind. In den Versuchen, in denen Glycyltryptophan bezw. Stärke unverdaut waren und trotzdem im Stuhl kein Trypsin bezw. Diastase gefunden wurde, haben wir alle Ursache anzunehmen, daß unsere Methode, die die Wirkung des Pankreasferments direkt anzeigt, sicherer und richtiger arbeitet, als die, welche die Fermente auch aus anderen Teilen des Verdauungstraktus liefert. Denn die unsere arbeitet an der Stelle, an der die Fermente in den Darm eintreten und an der sie wirken. Mit dem Fäzes jedoch machen die Fermente zugleich mit dem Darminhalt den langen Weg durch den ganzen Verdauungstraktus hindurch; es kann daher, wenn sie hier nicht nachgewiesen werden, angenommen werden, daß sie auf diesem langen Wege leicht resorbiert oder durch Zufälligkeiten in ihrer Wirkung verdeckt werden, besonders da auch hier nicht rein physiologische Verhältnisse vorliegen, sondern der Stuhlgang meist durch Abführmittel erzeugt oder doch beschleunigt wird.

In den Fällen, wo Glycyltryptophan unverändert blieb und doch Trypsinwirkung in den Fäzes nachgewiesen wurde, nehmen wir an, daß dieses durch andere Fermente, durch Erepsin, vorgetäuscht oder daß das Trypsin von den Colibazillen geliefert wurde. Zum

ganz sicheren Nachweis unserer Methode müssen allerdings noch Fälle von völliger Pankreasinsuffizienz untersucht werden. Wir haben in den letzten Monaten zwar Gelegenheit gehabt, mehrfach durch Sektion später sicher nachgewiesene Fälle von Pankreascarcinom zu untersuchen, doch war hier stets ein Teil des Pankreas und der Ductus Wirsungianus völlig frei, so daß die teilweise noch normal funktionierende Drüse ihre Sekrete in genügender Menge ins Duodenum abführen konnte.

Durch unsere zahlreichen Versuche sind wir zu dem Ergebnis gekommen, daß wir durch diese, auch für den praktischen Arzt ohne allzugroße Umstände ausführbare Methode, die unter rein physiologischen Bedingungen arbeitet, einen Überblick gewinnen können über die Verdauung im Duodenum, speziell über die Pankreasfunktion. Sie arbeitet ebenso sicher, aber genauer als diejenigen Versuche, welche sich nur im Magen abspielen und auf die durchaus unzuverlässige Rückstauung des Duodenalinhaltes in denselben angewiesen ist. Ebenso ist sie der Untersuchung des Duodenalinhaltes im Brutschrank vorzuziehen, erstens weil sie einfacher ist und ferner weil sie den natürlichen Bedingungen am nächsten kommt. Es ist bisher die einfachste Art, den Pankreassaft auf Vorhandensein seiner drei wichtigsten Fermente zu prüfen.

Was die Herstellung und Aufbewahrung der Stäbchen betrifft, so sind zwei Verfahren in Vorschlag zu bringen. Die Kapillaren ohne weiteres aufzubewahren ist nicht angängig, da sie schon nach kurzer Zeit eintrocknen. Ein Versuch, die vier in Betracht kommenden Stäbchen so mit Wachs zu verschließen, daß das Wachs vor dem Gebrauch sich leicht und bequem entfernen läßt und die Stäbchen doch nicht eintrocknen, mißlang. Wir

haben versucht, die eingetrockneten Stäbchen in physiologischer Kochsalzlösung und in Dämpfen wieder aufquellen zu lassen, doch auch dieser Versuch führte nicht zum Ziele. Ebenso schrumpften die Agarzylinder in den Glasröhren zusammen, wenn sie in einer kleinen mit Kollodium luftdicht verschlossenen Gelatinekapsel aufbewahrt wurden. Die Stäbchen müssen also am besten zu jedem Versuch aus längeren Kapillaren hergestellt und diese sofort mit Siegellack verschlossen werden. Das Schneiden der Stäbchen und Einschließen in die Säckchen darf erst kurz vor dem Schlucken geschehen, da sonst die Agarzylinder an der Luft unfehlbar eintrocknen und dadurch unbrauchbar werden. Zweitens können die 1 cm langen Stäbchen fertig geschnitten und in Säckchen gelegt in Glycerin aufbewahrt werden. Auf diese Weise halten sie sich längere Zeit und auch die Agarmasse wird durch das Glycerin nicht angegriffen. Beim Schneiden bezw. Anfeilen und Abbrechen ist darauf zu achten, daß der Schnittrand möglichst glatt ist, was bei einiger Sorgfalt leicht gelingt. Es ist dies nötig, um ein gleichmäßiges Eindringen der Verdauungsflüssigkeit und ein genaueres Ablesen der Ergebnisse zu ermöglichen.

So genau die Methode für qualitative Versuche sich erweist, so ist sie für quantitative vorläufig noch nicht zu verwerten. Die Breite des verdauten Streifens am Ende der Stäbchen ist zwar groß genug, um für ein positives oder negatives Ergebnis ausschlaggebend zu sein, aber die Grenzen zwischen dem verdauten und unverdauten Material sind in den meisten Fällen nicht scharf genug, um ein genaues Abmessen zu gestatten. Bei den an sich schon kleinen Maßen müßten für quantitative Angaben genauere Messungen möglich sein.

Es ist noch hinzuzufügen, daß wir einige Male beobachten konnten, wie der Glycyltryptophanagar im Brutschrank auch durch Magensaft angegriffen wurde, wenigstens insoweit, daß er nach einigen Stunden auch eine der Tryptophan-Bromreaktion ähnliche Reaktion gab, ja daß sogar einmal nach mehrstündigem Verweilen in destilliertem Wasser im Brutschrank sich an den Enden ein weißer Ring zeigte. Diese Erscheinungen sind nicht aufgeklärt. Demnach ist also die Glycyltryptophanprobe nicht ganz sicher, jedenfalls ist der positive Ausfall nicht unbedingt ein Zeichen für Fermentwirkung. Den negativen Ausfall der Reaktion aber kann man dagegen als sicheres Zeichen für das Fehlen von Trypsin verwerten.

Literatur.

1. Schmidt: Funktionsprüfungen des Darmes nach Probekost.
2. Schmidt: Verhandl. des 27. Kongresses für innere Medizin 1908. S. 342.
3. Schmidt-Kashiwado: Dtsch. Archiv für klinische Medizin Bd. 104.
4. Einhorn: Archiv f. Verdauungskrankh. Bd. XIII. S. 475.
5. Fronzig: Zeitschr. f. klin. Medizin 1913. Bd. 77. S. 40.
6. Einhorn: Archiv f. Verdauungskrankh. Bd. XII. H. 1.
7. Sahli: Archiv f. klin. Medizin 1898. Bd. 61. S. 446.
8. Müller und Schlecht: Medizinische Klinik 1909. H. 16—17.
9. Winternitz: Münchener med. Wochenschr. 1911. S. 1038.
10. Schlecht und Wittmund: Dtsch. Archiv f. klin. Medizin 1912. Bd. 106. S. 517.
11. Syring: Dissert. Leipzig 1913.
12. Glässner und Stauber: Biochem. Zeitschr. 1910. XXV. S. 204.
13. Wohlgemut: Biochem. Zeitschr. 1912. 39. S. 302.
14. Müller nnd Schlecht: Münchener med. Wochenschrift 1908. S. 725.
15. Groß: Dtsch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 35.
16. Frank und Schittenhelm: Münchener medizinische Wochenschr. 1911. Nr. 24.

17. Lifschütz: Archiv für Verdauungskur 1913. XIX. S. 562.
18. Orlowski: Zeitschr. f. klin. Medizin 1913. LXXVI. S. 460.
19. Matko: Archiv f. Verdauungskr. 1913. XIX. S. 663.
20. Wohlgemut: Biochem. Zeitschr. 1908 Bd. 9. S. 1.
21. Wynhausen: Berl. klin. Wochenschr. 1909. S. 1406.
22. Vollhard: Münchner med. Wochenschr. 1907. Nr. 9.
23. Ury: Biochem. Zeitschr. 1909. Bd. 23. S. 153.
24. Boldyreff: Zentralbl. für Stoffwechselkr. 1908. 3. S. 209.
25. Ehrmann: Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 29. S. 1363.
26. Boas: Zentralbl für klin. Medizin 1909 S. 97.
27. Hemeter: Archiv f. Verdauungskr. 1896. II. S. 98.
28 Einhorn: Archiv f. Verdauungskr. 1909. Bd. 15. S. 199.
Einhorn: Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 33.
29. Groß: Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 22. S. 1177.
30. Lippmann und Holzknecht: Münchner med. Wochenschr. 1914, 39.
31. Tschlenhoff: Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1899. S. 61.
32. Einhorn: Berliner klin. Wochenschr. 1912. 44.